Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou
Faculté de médecine
Enseignement de la 4ème année de médecine
Pr M. ALLOUDA

07 Décembre 2016

Le lymphome Hodgkinien

1. Introduction – Définition

Le lymphome Hodgkinien (LH) ou la maladie de Hodgkin (MdH) est une hémopathie maligne des tissus lymphoïdes caractérisée par une prolifération d'une cellule très dystrophique appelée cellule de Reed-Sternberg (CRS). Cette prolifération est associée à un granulome inflammatoire fait de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, de plasmocytes, d'histiocytes et à une sclérose plus ou moins importante. Le LH diffère des autres lymphomes par ses aspects anatomo-pathologiques, ses modalités d'extension et son pronostic.

2. Epidémiologie

- La MdH représente 1% des cancers. En Europe, son incidence est de 2.3 et le taux de mortalité est de 0.4 cas /100000 habitants par an. En Algérie, l'incidence est de 1.8/100000 habitants par an.

- Age : La MH est plus fréquente chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans.
- Sexe : La MH est plus fréquente chez l'homme que chez la femme avec un rapport homme/Femme compris entre 1.5 et 2.

3. Etiopathogénie

L'étiologie de la MdH reste encore inconnue. Les études cytogénétiques n'ont pas permis de démontrer une origine génétique, cependant un risque relatif d'incidence plus important chez les jumeaux homozygotes a été rapporté. L'hypothèse en faveur d'une origine infectieuse de la maladie a été évoquée. Dans 20 à 50% des cas, on retrouve l'intégration du génome du virus Epstein-Barr (EBV) dans la CRS.

4. Physiopathologie

- L'origine lymphoïde (lymphoïde B) de la CRS est prouvée. Le caractère monoclonal est démontré par l'étude des réarrangements des gènes des immunoglobulines.
- Le rôle du virus Epstein-Barr, des cytokines et facteurs de croissance dans la prolifération et la transformation de la CRS a été évoqué.
-Un déficit acquis de l'immunité cellulaire est quasi constant dans la MDH avec une conservation relative de l'immunité humorale ce qui explique la négativité des réactions cutanées tuberculiniques. L'origine de ce trouble immunitaire est mal connue.
-Les signes généraux (fièvre, amaigrissements, sueurs) sont liés à la production anormale de cytokines (l'IL6, interféron-gamma, le facteur nécrosant des tumeurs (TNF))

- Mode d'extension

-L'extension se fait de proche en proche aux territoires ganglionnaires adjacent par voie lymphatique.
-L'extension se fait par voie sanguine à l'origine des localisations viscérales de la maladie.

- Par contiguïté à travers la capsule d'un volumineux ganglion vers les organes de voisinages.

5. Etude clinique :

5.1 Circonstances de découvertes :

- Le LH est révélé dans 80 % des cas par une adénopathie (adps) périphérique (Cervicale, sus claviculaire le plus souvent)
- Dans 10% des cas par des adps médiastinales, découverte par une radiographie thoracique à l'occasion des signes de compression (toux, dyspnée, douleurs, syndrome cave supérieur)
- Dans 10 à 20% des cas la maladie est révélée par des signes généraux. Il s'agit :
  a) D'une fièvre isolée, prolongée, non expliquée par une cause infectieuse.
  b) Sueurs profuses nocturnes.
  c) Amaigrissement supérieur à 10% du poids du corps pendant les 6 derniers mois.
  La présence de SG doit faire rechercher des adps périphériques ou profondes.
- Plus rarement, la maladie est révélée par un prurit généralisé, persistant, avec lésions de grattage.

5.2 Examen clinique :

Il permet de préciser la localisation de l'adp initiale, la date d'apparition, et rechercher les SG.
- Il permet de rechercher d'autres localisations, notamment une splénomégalie ou une hépatomégalie.

- Caractères des adps .

Elles sont asymétriques, de volumes variables, indolores, fermes, élastiques, non adhérentes au plan superficiel, ni au plan profond, sans signes de péri adénites. Elles n'ont pas tendance à la suppuration ni à la fistulisation.

5.3 Examens complémentaires

5.3.1 Examens d'orientation

Devant une adp d'évolution subaigüe ou chronique, nous réalisons un hémogramme, une IDR à la tuberculine, une ponction ganglionnaire(GP) et un téléthorax.

- Hg :
  - Peut être normal au début.
  . Anémie microcytaire hypochrome, ou normocytaire normochrome selon un mécanisme inflammatoire ou auto-immun dans les stades avancés.
  . Hyperleucocytose est possible avec une polynucléose neutrophile. La lymphopénie est un facteur de mauvais pronostique.
- **IDR à la tuberculine :**
  Négative dans 75% des cas. Sa positivité ne permet pas d'éliminer le diagnostic.
- GP : Evoque fortement le diagnostic devant :
  a) La présence d'une cellule de Sternberg Reed qui est une cellule de très grande taille (40 à 60u) caractérisée par un noyau volumineux, polylobé ou bilobé réalisant un aspect en miroir. La chromatine est fine, lâche et réticulée. Chaque noyau est centré par un volumineux nucléole bleu. Le cytoplasme est abondant à limites flous, pâle ou basophile, parfois avec des vacuoles.
  b) La présence d'un polymorphisme cellulaire fait de lymphocytes, plasmocytes, histiocytes, PNN, PEO, constituant le granulome inflammatoire.

5.3.2 Examen de certitude

- Le diagnostic de la maladie de Hodgkin doit être établi sur un examen anatomo-pathologique d'une biopsie ganglionnaire.
- **Histologie** : l'architecture ganglionnaire est totalement remaniée, diffuse ou scléronodulaire, avec présence de CRS (1 à 3%) et d'un granulome inflammatoire.

- **Immunohistochimie** : est nécessaire pour le diagnostic positif et le diagnostic différentiel. La CRS exprime le CD30 et le CD15 (récepteur d'activation de la famille des récepteurs de TNF). Elle exprime parfois le CD20. Elle n'exprime pas l'Ag de surface épithéliale EMA.

La classification anatomopathologique de Lukes-Rye distingue quatre types histologiques

- Type 1 (10%) : Forme à prédominance lymphocytaire (nodulaire ou diffus).
- Type 2 (70%) : Scléro-nodulaire, fibrose collagène, composition cellulaire variable.
- Type 3 (20%) : Forme à cellularité mixte. La population cellulaire est abondante, formée de cellules lymphoïdes, de plasmocytes, d'histiocytes, de cellules épithéloides de polynucléaires et de CRS.
- Type 4 (5%) : Forme à déplétion lymphocytaire. Riche en CRS avec fibrose collagène et une déplétion des lymphocytes.

5.3.3 **Autres examens**

Les autres examens ont pour objectifs de rechercher d'autres sites tumoraux, de déterminer les facteurs pronostiques car le traitement de la MdH est fondé sur une stadification très précise de la maladie a fin d'utiliser un traitement optimal.

5.3.3.1 Bilan d'extension

Le bilan d'extension commence par un interrogatoire à la recherche de SG. L'examen clinique explore toutes les aires ganglionnaires, recherche une SPMG, une HPMG.

Un examen ORL est nécessaire pour rechercher une atteinte du cavum.

Le bilan d'extension permet de rechercher des adps profondes et les atteintes viscérales (foie, moelle osseuse, poumon, os, plèvre.....). Le bilan comporte :

- Radiographie thoracique standard : L'importance de la masse ganglionnaire médiastinale est évaluée par la mesure de l'index médiastino-thoracique (IMT) qui est le rapport de la plus grande largeur de la tumeur médiastinale à la largeur du thorax au niveau de l'espace intervertébral D5/D6. Une masse médiastinale est massive si IMT $\geq$ O.35.
- TDM thoracique et abdomino-pelvienne.
- Biopsie médullaire : Recherche une atteinte médullaire.
- Le dosage des phosphatases alcalines et les gamma GT permet de rechercher une atteinte hépatique (> 2 fois la normale).
- L'examen par TEP au 18-FDG (Tomographie par émission de positon) est utilisé dans le bilan initial, en fin de traitement dans le bilan d'évaluation de la réponse et pour préciser la signification des masses résiduelles.

5.3.3.2 Bilan d'évolutivité biologique

Il permet de rechercher :

- Hyperleucocytose > 12000/mm^{3}avec polynucléose neutrophile.
- VS > 40 mm la 1ère heure
- Fibrinogène > 5g/l
- Hyper $\alpha 2$ globulines $\geq$ 8 g/l.
- Hper gamma globuline $\geq$ 18 g/l.
- Hypo-albuminémie < 35 g/l.

On classe b $\geq$ 2 signes biologique.

6. Facteurs pronostiques

Pour adapter la stratégie thérapeutique, les patients sont d'abord stratifiés selon le bilan d'extension et à l'aide de la classification d'Ann-Arbor (Tableau I) qui est basée sur :

- la localisation sus et sous diaphragmatique des territoires ganglionnaires atteints.
- L'existence ou non de signes généraux.
- L'existence de localisations viscérales de la maladie.

Quatre stades sont définies par les chiffres romains I à IV, on ajoutera la mention A ou B pour indiquer l'existence ou non de SG. Une atteinte extra ganglionnaire par contigüité est désignée par la lettre E.

Tableau 1 : Classification Ann Arbor

Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'une seule localisation ou territoire extra-ganglionnaire (IE).
II	Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme (II), éventuellement associée à une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté (IIE).
III	Atteintes ganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme (III) accompagnées éventuellement d'une atteinte splénique (III_S) ou d'une atteinte extra-ganglionnaire localisée (IIIE) éventuellement associé à une atteinte splénique (IIISE).
IV	Atteinte disséminées d'une ou plusieurs localisations extra-ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire.
L'absence ou la présence de signes généraux sont indiquées respectivement par la lettre suffixe A ou B.	

Au terme de cette classification les patients vont être schématiquement regroupés en :

- Stades localisés (I et II) : Age ≥ 50 ans, VS > 50mm, ratio médistino thoracique ≥ 0.35 sont des facteurs reconnus de mauvais pronostics dans les stades localisés.
- Stades étendus (III et IV) qui sont de plus mauvais pronostics.

7 Diagnostic

7.1 Diagnostic positif

Il est facile dans les formes ganglionnaires superficielles, le diagnostic de certitude repose sur la biopsie ganglionnaire avec étude anatomopathologique et immunohistochimie.

Le diagnostic est plus difficile si

- ✓ Atteinte médiastinale isolée : intérêt de la biopsie scanno-guidée ou thoracotomie.
- ✓ Adénopathies rétro péritonéales : Intérêt de la biopsie scanno-guidée ou laparotomie.

7.2 Diagnostic différentiel

La maladie de hodgkin révélée par une ou des adps localisées, fait discuter les autres causes d'adps superficielles.

- ✓ Bénignes, telles que les infections bactériennes (tuberculose +++), virales (MNI, HIV), les maladies systémiques.

- ✓ Malignes, en particulier les lymphomes malins non Hodgkinien et les métastases ganglionnaires des tumeurs solides (néo du cavum si adps cervicales hautes, néo du sein si adp axillaire, néo digestif ou génito-urinaire si adp sus- claviculaire gauche…)

Après biopsie ganglionnaire, seules posent problème, les formes frontières entre maladie de Hodgkin et lymphomes dans les sous types 1 et 4 de la classification de Lukes Rye.

8. Traitement

8.1 Buts :

Guérir la maladie en associant une chimiothérapie cytoréductrice (CT) et une radiothérapie (RT) curative en limitant au maximum les séquelles liées au traitement.

8.2 Traitement symptomatiques

- Antiémétisants tels que : Metochlopramide (primperan) ; antagonistes des récepteurs de sérotonine : Zophren (Ondansetron).
- Corriger les cytopénies secondaires à la chimiothérapie : transfusions de CG ou érythropoïétine en cas d'anémie, transfusion de plaquettes en cas de thrombopénie, des facteurs de croissances hématopoïétiques en cas de neutropénie (G CSF).
- Contraception orale chez la femme en âge de procréer.
- Cryo préservation des spermatozoïdes, ovariopexie.

8.3 Traitement spécifique

8.3.1 La radiothérapie

La radiothérapie a été la 1ère thérapeutique utilisée avec succès dans le traitement de la MdH, elle utilise les photons X de haute énergie, des accélérateurs linéaires. Les grands champs d'irradiation classiques ne sont pratiquement plus utilisés compte tenu de ses effets toxiques à long terme.
La tendance actuelle (où la radiothérapie devient très peu utilisée dans les stades étendus) est l'utilisation de champs réduits sur une ou plusieurs aires ganglionnaires initialement atteinte, voire sur le seul volume ganglionnaire envahi initialement. La dose délivrée est de 36 à 40 Gray (23 à 30 Gray chez l'enfant).

8.3.2 La chimiothérapie

La polychimiothérapie la plus souvent utilisée est :
- l'**ABVD** (Adriamycine (Adriblatine®), Bléomycine, Vinblastine (Velbe®), Déticène®).
- **MOPP** (Méthylchloréthamine (Caryolysine®),Vincristine (Oncovin®), Procarbazine (Natulan®), Prednisone) est de moins en moins utilisée, compte tenu de son risque leucémogène et de stérilité plus élevé.

Parfois des chimiothérapies plus intensives sont utilisés pour des maladies d'emblée de mauvais pronostic, de type **BEACOPP** (Bléomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclosphophamide, Vincristine,Procarbazine, Prednisone).

8.3.3 L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Elle est réalisée après un conditionnement chez un patient en rémission compète (RC) ou rémission incomplète RIC > 50%) en 1ère ligne dans les stades IV, en cas d'échec et de rechute après TRT de rattrapage.

8.4 Indications

- Pour les stades localisés I et II : 3 à 4 cures d'ABVD puis radiothérapie.
- Pour les stades avancés (III, et IV) : 6 à 8 cures de chimiothérapie ABVD ou BEACOPP.

8.5 Résultats

- Globalement 80% de guérison.
- Guérison > 90% dans les formes localisées
- Guérison entre 60 et 70% dans les formes diffuses.